



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 41/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/01412 (43) Date de publication internationale: 13 janvier 2000 (13.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00908 (22) Date de dépôt international: 16 avril 1999 (16.04.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/08581 1er juillet 1998 (01.07.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DIGIBIO [FR/FR]; 34, avenue des Champs-Élysées, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BENVENISTE, Jacques [FR/FR]; 3, rue Laroche, F-75014 Paris (FR). GUILLONNET, Didier [FR/FR]; 121, chemin du Val de Cagnes, F-06800 Cagnes-sur-Mer (FR). (74) Mandataire: VIDON, Patrice; Cabinet Patrice Vidon, Immeuble Germanium, 80, avenue des Buttes de Coësmes, F-35700 Rennes (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>
(54) Title: METHOD FOR ACTIVATING AN INACTIVE SOLUTION (54) Titre: PROCEDE POUR ACTIVER UNE SOLUTION INACTIVE (57) Abstract <p>The invention concerns a method for activating an inactive solution with very low concentration of a specific biological and/or chemical substance. The method comprises a step which consists in subjecting said solution to a mechanical excitation field, in particular generated by a vortex.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne un procédé pour activer une solution inactive et à très faible concentration d'une substance déterminée biologique et/ou chimique. Le procédé comprend l'étape de soumettre ladite solution à un champ d'excitation mécanique, notamment créé par un vortex.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE POUR ACTIVER UNE SOLUTION INACTIVE

5 La présente invention concerne un procédé d'activation d'une solution inactive et à très faible concentration d'une substance déterminée biologique et/ou chimique dans un solvant. La présente invention concerne également les applications dudit procédé d'activation.

On désigne sous le terme de "très faible concentration", des concentrations comprises entre 10^{-6} et zéro moles par litre (M).

10 On connaît des méthodes de préparation de solution "hautement diluée" par dilution et agitation successive. Une des méthodes de préparation employée traditionnellement en homéopathie (méthode d'Hannemahn) consiste, à partir d'une solution relativement concentrée réalisée à l'aide d'une teinture mère (de concentration supérieure à 10^{-6} M), à procéder à
15 une dilution d'un facteur 10 ou 100, puis à une agitation mécanique (appelée "dynamisation"). On constate après chaque opération que la solution est restée active en ce sens qu'elle déclenche une réaction au sein d'un système biologique sensible.

A titre d'exemples de solutions qui ont été préparées par la méthode ci-dessus décrite, on peut citer toutes les préparations homéopathiques. A
20 titre d'exemples de systèmes biologiques sensibles permettant de tester le caractère actif de telles solutions on peut citer : le coeur isolé de cobaye (expérience de Langendorff) ou le test cutané réalisé sur la peau d'un cobaye ou d'un lapin vivant.

25 La nécessité de partir d'une solution active avant de procéder à une dilution puis à une agitation paraissait incontournable pour obtenir des solutions diluées actives. Les dilutions effectuées jusqu'à 10^{-6} M et au delà, sans mettre en oeuvre ce processus d'agitation et de dilution successives, n'ont pas permis jusqu'à présent d'obtenir de solutions

actives.

Il n'est pas sans intérêt non plus de rappeler que la technique d'agitation et de dilution mise en oeuvre par Hannemann a été extrapolée sans que l'on puisse jusqu'à présent montrer les vertues de telles hautes dilutions au delà de facteur 5 CH.

Or les inventeurs, qui sont connus pour leurs travaux sur les hautes dilutions (Nature 1988 : "Dégranulation des Basophiles humains déclenchée par une solution à haute dilution d'anticorps anti-IgE"), ont constaté de manière surprenante qu'il était de possible d'obtenir une solution active à partir d'une solution inactive et à très faible concentration d'une substance déterminée biologique et/ou chimique dans un solvant. Ils ont montré qu'une solution à très faible concentration dont l'activité est inexistante au départ, peut être rendue active par des procédés particulièrement simples à mettre en oeuvre. Ainsi, ils ont conçu un procédé qui permet de rendre active des solutions à très faible concentration sans qu'il soit nécessaire de les préparer préalablement par la technique traditionnelle des dilutions et agitations successives.

Ils ont ainsi résolu un problème dont les implications industrielles sont considérables. En effet :

- il est désormais possible de déceler des substances déterminées biologiques et/ou chimiques en solution à très faible concentration dans un solvant,

- il est désormais possible de concevoir et réaliser des médicaments mettant en oeuvre des substances déterminées biologiques et/ou chimiques en solution à très faible concentration dans un solvant,

- il est désormais possible de contrôler la production de produits à très faible concentration notamment des produits homéopathiques.

La présente invention a donc pour objet un procédé pour activer une solution à très faible concentration d'une substance déterminée biologique

et/ou chimique dans un solvant. Ledit procédé comprend l'étape de placer ladite solution dans un champ d'excitation mécanique. Le champ d'excitation mécanique pourrait être créé, par exemple, par une onde de choc se propageant dans la solution, par des ultrasons ou des ondes sonores diffusées dans la solution, par des vibrations transmises par le récipient contenant la solution. De préférence, le champ d'excitation mécanique résulte d'une agitation violente notamment obtenue au moyen d'un agitateur de type Vortex constitué d'un disque qui tourne rapidement jusqu'à ce qu'un vortex se forme dans la colonne de liquide en cours d'agitation. Avantageusement, ladite solution est soumise à un champ d'excitation mécanique pendant au moins 15 secondes.

A titre d'exemples de substances en de solution qui ont été activées par la méthode ci-dessus décrite, on peut citer : l'arnica, l'ovalbumine, l'acétylcholine, le calcium ionophore.

Le procédé selon l'invention ne présente d'intérêt que lorsque la concentration de ladite substance déterminée dans ladite solution est inférieure à 10^{-6} moles par litre. En effet au dessus de 10^{-6} moles par litre la solution est déjà active (pharmacologie traditionnelle). Avantageusement, la concentration de ladite substance déterminée dans ladite solution est comprise dans une fourchette inférieure à 10^{-6} moles par litre et supérieure à 10^{-16} moles par litre.

De préférence également ledit solvant contient au moins 5% d'eau. Il est en effet apparu qu'en deçà d'une certaine proportion d'eau dans le solvant la solution soumise à un champ d'excitation mécanique reste inactive.

Il est également apparu qu'un pourcentage d'alcool d'au moins 2% dans le solvant a pour effet que la solution reste active pendant une plus longue période.

Le procédé selon l'invention comprend en outre l'étape de contrôler l'état

actif de ladite solution en mettant en oeuvre un protocole expérimental identique ou semblable à celui que l'on mettrait en oeuvre pour rendre compte de la présence de ladite substance déterminée dans un milieu qui la contiendrait.

5 A titre d'exemple de système biologique sensible permettant de tester le caractère actif des solutions des substances déterminées suivantes : calcium-ionophore, acétylcholine, histamine, ovalbumine (chez l'animal rendu sensible), arnica, bradykinine, anticorps anti-IgE, on peut citer : l'expérience de Langendorff (coeur de cobaye isolé) ainsi que le test
10 cutané réalisé sur une peau de cobaye ou de lapin vivant. Ainsi par exemple, pour contrôler l'état actif de la solution d'acétylcholine on vérifie qu'une injection de celle-ci, sous la peau d'un cobaye notamment, provoque des réactions cutanées.

La présente invention concerne aussi l'application du procédé à la
15 détection d'une substance déterminée, diluée en très faible concentration. En effet dès lors que la solution est activée, il est possible de procéder à des tests d'identification en mettant en oeuvre un protocole expérimental identique ou semblable à celui que l'on mettrait en oeuvre pour rendre compte de la présence de ladite substance déterminée dans un milieu qui la
20 contiendrait. A titre d'exemple des substances déterminées que l'on peut détecter en solution, on peut citer les substances suivantes : calcium-ionophore, caféine, nicotine, toxines et endotoxines bactériennes ; et les tests d'identification suivants : l'expérience de Langendorff (coeur de cobaye isolé) ainsi que le test cutané réalisé sur une peau de cobaye ou de
25 lapin vivant.

La présente invention concerne aussi l'application du procédé à la production de médicaments mettant en oeuvre des substances biologiques et/ou chimiques à très faible concentration. En effet, dès lors qu'il est possible de préparer des solutions actives à très faible concentration de

substances déterminées biologiques et/ou chimiques, de nouvelles applications thérapeutiques de ces substances deviennent envisageables. A titre d'exemple de médicaments que l'on peut ainsi produire, on peut citer les médicaments suivants : vasodilatateurs coronariens (ex : trinitroglycérine), bêtabloquant (propranolol), caféine, nicotine.

La présente invention concerne aussi l'application du procédé au contrôle de la production de produits à très faible concentration, notamment des produits homéopathiques. En effet, l'un des problèmes à résoudre lorsque l'on fabrique des produits homéopathiques est celui du contrôle en production des dilutions successives. Le procédé selon l'invention permet de tester l'activité des produits homéopathiques lors des différentes phases de leur processus de fabrication. A titre d'exemple de produits homéopathiques dont on peut ainsi contrôler la production on peut citer les médicaments suivants : arnica 5 à 30 CH, histaminum 5 à 30 CH, acétylcolinum 5 à 30 CH, apis mellifica 5 à 30 CH.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description de variantes de réalisation de l'invention, données à titre d'exemple indicatif et non limitatif, ainsi qu'à la lecture des exemples d'expérimentations ayant permis de valider le procédé d'activation, objet de la présente invention, et qui se réfèrent aux dessins annexés dans lesquels :

- la figure 1 représente une vue en perspective d'une variante de réalisation du système d'agitation.
- la figure 2 représente une vue en perspective d'un système permettant de tester l'activité de la solution (expérience de Langendorff).
- la figure 3 représente une image de la peau d'un cobaye

On va maintenant décrire la figure 1 qui représente une vue en perspective d'une variante de réalisation du système d'agitation. Un galet en caoutchouc 2 est monté pivotant autour d'un axe vertical. La galet en

caoutchouc est mis en rotation autour de l'axe vertical par un moteur électrique (non représenté), situé à l'intérieur du boîtier 3. Le moteur électrique est alimenté par un câble 10. La vitesse de rotation du galet est contrôlée par un potentiomètre 4.

5 Le tube 1 contient la solution 6 de acétylcholine à la concentration de 1pM, devant être agitée violemment. L'opérateur 5 maintient l'extrémité inférieure 7 du tube appliquée contre le galet 2 en appuyant à la partie supérieure 8 du tube 1. L'extrémité inférieure 7 du tube 1 décrit un cercle 9. Il en résulte qu'un vortex se produit au sein de la solution 6. Ce vortex
10 agite et mélange violemment la solution.

A titre d'exemple, on va maintenant décrire en se référant à la figure 2 le test réalisée à partir d'un coeur de cobaye isolé perfusé, connu depuis 1897 (sous le nom de l' « Expérience de Langendorff ») et décrit dans les livres de pharmacologie traditionnelle, notamment dans « L'expérimentation
15 animale en cardiologie » - Médecine - Science Inserm - Flammarion, Bernard SWYNGHEDAUW, Chapitre 3.1 P. 81 « Organe isolé : coeur isolé selon Langendorff ». Le collecteur de fraction collecte les tubes à raison de un tube par minute et mesure ainsi le débit du coeur de cobaye minute par minute.

20 Voici les résultats provenant des expériences effectuées avec les substances suivantes, après qu'elles aient vortexées (agitées) comme il a été décrit en se référant à la figure 1, dans un tube de 15 ml contenant 10 ml de solution :

- 25 - pour la première, un mélange d'acétate-choline (A-C) 1pM (acétate de sodium 1 pM + chlorure de choline 1 pM) vortexée pendant 15 secondes,
- pour la deuxième, de l'acétylcholine (ACh) 1pM vortexée pendant 15 secondes,
- pour la troisième, de l'acétylcholine (ACh) 1pM vortexée pendant 5

secondes

- pour la troisième, de l'acétylcholine (ACh) 1pM vortexée pendant 2 secondes

5 - pour la troisième, de l'acétylcholine (ACh) 1pM vortexée pendant 1 secondes

La solution tampon avait la composition suivante : Ca^{2+} 2mM, NaHCO_3 25 mM.

Le solvant employé dans les cinq cas était de l'eau.

10 Le tableau ci-après indique (en ml) la quantité de solution tampon récupérée dans les tubes collecteurs au cours du temps.

	Exp 1	Exp 2	Exp 3	Exp 4	Exp 5
Temps (minutes)	acétate choline (A-C)	acétylcholine (ACh)	acétylcholine (ACh)	acétylcholine (ACh)	acétylcholine (ACh)
	Vortex 15s	Vortex 15s	Vortex 5s	Vortex 2s	Sans Vortex
1	3,7	2,9	3,5	3,7	3,6
2	3,8	3,0	3,6	3,8	3,7
3	3,7	3,0	3,6	3,7	3,7
4	3,8	2,9	3,5	3,7	3,6
5	3,7	2,8	3,3	3,8	3,8
6	3,7	3,3	3,8	3,6	3,8
7	3,6	3,3	3,8	3,5	3,7
8	3,6	3,4	3,7	3,5	3,6
9	3,7	3,3	3,6	3,6	3,6
10	3,8	3,2	3,5	3,5	3,7
11	3,7	3,0	3,4	3,5	3,7
12	3,7	2,9	3,5	3,6	3,8
13	3,6	3,1	3,4	3,5	3,7
14	3,7	3,0	3,4	3,5	3,6
15	3,7	2,9	3,4	3,6	3,6
20	3,6	2,8	3,3	3,5	3,6
25	3,7	2,8	3,2	3,5	3,7
30	3,6	2,8	3,2	3,5	3,6

Ce tableau met en évidence plusieurs choses :

15 a) dans le protocole expérimental les solutions sont testées avant d'être vortexées afin de vérifier qu'elles sont inactives. Les résultats de l'expérience 5 illustrent l'un de ces tests. La solution est bien inactive

avant d'être vortexée. En effet la variation de débit de 0,2ml/min (min=3,6 ; max=3,8) correspond aux incertitudes de mesure et aux variations normales de débit du système biologique qu'est le coeur de cobaye isolé perfusé.

5 b) la comparaison des résultats de l'expérience 1 avec l'expérience 2 montre que l'action d'agiter n'est pas suffisante en elle-même : encore faut-il que des molécules auxquelles le système biologique est sensible soient présentes. En effet un produit très voisin de l'acétylcholine, l'acétate-choline, préparée dans les mêmes conditions que l'acétylcholine, 10 ne déclenche pas de réaction (Exp 1).

c) la série des expériences 2, 3, et 4 a été réalisée sur le même coeur de cobaye et montre l'influence du temps d'agitation à l'aide du Vortex sur l'activité produite dans la substance. Ainsi pour une agitation de 2 secondes on obtient une variation maximale de débit de 0,3 ml/min (min=3,5 ; max=3,8) alors que pour une agitation de 15 secondes on obtient une variation maximale de débit de 0,6 ml/min (min=2,8 ; max=3,4) 15

A titre d'autres exemples voici les résultats provenant des expériences effectuées avec comme substance de l'acétylcholine 1pM, vortexée 15 secondes pour différents teneurs en éthanol dans le solvant. Les 20 expériences ont été réalisées 9 jours après l'agitation de la solution.

% éthanol	variation du débit de l'artère coronarienne (en ml/min)	variation du débit de l'artère coronarienne (rapporté au débit moyen)
1%	0,6	10%
2%	0,7	14%
5%	0,9	18%
40%	1,1	26%

Ce tableau met en évidence que la teneur en éthanol favorise la conservation de l'activité dans l'eau.

On va maintenant décrire en se référant à la figure 3 le test cutané chez le cobaye

- 5 Nous utilisons un cobaye vivant, auquel on injecte par voie veineuse un colorant bleu (bleu d'Evans) qui se fixe sur l'albumine sanguine. L'albumine ne sort pas des vaisseaux, sauf s'il y a inflammation, donc vasodilatation et perméation des vaisseaux, l'exemple typique d'une telle réaction chez l'homme étant l'urticaire.
- 10 Le test est réalisé en injectant sous la peau de l'animal ainsi préparé 0.1 ml de la solution dont il convient de contrôler l'activité. On mesure ensuite le diamètre des taches bleues apparues autour des points d'injection. A cet effet on scanne la peau, puis on enregistre le fichier bitmap. Ensuite on mesure la dimension en pixels des taches bleues dues à la réaction.
- 15 Les numéros 3, 4, 10, 11 qui figurent dans la première colonne du tableau ci-après correspondent aux références de la figure 3.

N°	Solution injectée	Total Pixels en milliers
3	ACh 1pM vortexée	1 949
4	ACh 1pM non vortexée	43
10	A-C 1pM vortexée	25
11	ACh 1 μ M non vortexée	1 154

- 20 - L'injection numéro 3 montre que la solution vortexée à très faible concentration (1pM) du neuromédiateur acétylcholine (ACh) déclenche une réaction cutanée importante ($1\,949\,10^3$ pixels) par rapport à la même solution non vortexée qui ne déclenche pas de réaction comme le montre l'injection numéro 4 ($43\,10^3$ pixels).

- 5 - La comparaison de l'injection numéro 3 ($1\ 949\ 10^3$ pixels) et de l'injection numéro 11 ($1\ 154\ 10^3$ pixels) montre que l'activité d'une solution à très faible concentration vortexée est toute à fait comparable à celle d'une solution non vortexée à concentration plus élevée ($1\mu\text{M}$, concentration habituelle en pharmacologie traditionnelle)
- 10 - L'injection numéro 10 est réalisée avec une solution vortexée picomolaire (1pM) d'un produit proche de l'acétylcholine mais inactif : le mélange acétate/choline (A-C). Cette injection montre que la réaction cutanée du cobaye est bien spécifique de la nature de la substance en solution car cette solution d'acétate/choline vortexée dans les mêmes conditions que l'injection numéro 1 ne présente aucun effet ($25\ 10^3$ pixels).

Revendications

1. Procédé pour activer une solution inactive et à très faible concentration d'une substance déterminée biologique et/ou chimique dans un solvant, ledit procédé comprenant l'étape :
 - 5 - de placer ladite solution dans un champ d'excitation mécanique.
2. Procédé selon la revendication 1, ledit procédé comprenant l'étape :
 - de soumettre ladite solution à une agitation pour créer ledit champ d'excitation mécanique.
- 10 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, tel que la concentration de ladite substance déterminée dans ladite solution est inférieure à 10^{-6} moles par litre.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, tel que la concentration de ladite substance déterminée dans ladite solution est comprise dans une fourchette inférieure à 10^{-6} mole par litre et supérieure à 10^{-16} mole par litre,
- 15 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, tel que ledit solvant contient au moins 5% d'eau.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, tel que ledit solvant contient au moins 2% d'alcool,
- 20 *(de sorte que la solution reste active pendant une plus longue période).*
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ledit procédé comprenant l'étape :
 - de soumettre ladite solution à un champ d'excitation mécanique
- 25 pendant au moins 15 secondes.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 comprenant en outre l'étape :
 - de contrôler l'état actif de ladite solution en mettant en oeuvre un protocole expérimental identique ou semblable à celui que l'on mettrait en

oeuvre pour rendre compte de la présence de ladite substance déterminée dans un milieu qui la contiendrait.

5 9. Procédé selon la revendication 8 tel que pour contrôler l'état actif de ladite solution on vérifie qu'une injection de celle-ci provoque des réactions cutanées

10. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 à la détection d'une substance déterminée, diluée en très faible concentration.

10 11. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 à la production de médicaments.

12. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 au contrôle de la production de produits à très faible concentration, notamment des produits homéopathiques.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 27 Septembre 1999 (27.09.99);
revendications 1-12 modifiées; (2 pages)]

1. Procédé pour réactiver une substance biologique et/ou chimique en solution diluée à très faible concentration, notamment à des concentrations inférieures à 10^{-6} moles par litre, susceptible de présenter en solution au moins deux états :

- un état inactif et
- un état actif,

lesdits états pouvant être contrôlés par la mise en oeuvre d'un protocole expérimental comparable ou identique à celui permettant de mettre en évidence les effets de ladite substance sur un récepteur sensible ;

ledit procédé comprenant au moins la seconde des deux étapes suivantes :

- l'étape de contrôler l'état de ladite substance en solution,
- l'étape de soumettre ladite substance en solution, lorsqu'elle est

dans un état inactif à très faible concentration, à un champ d'excitation mécanique.

2. Procédé selon la revendication 1, ledit procédé comprenant l'étape de soumettre ladite substance en solution à une agitation pour créer ledit champ d'excitation mécanique.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, tel que la concentration de ladite substance en solution est inférieure à 10^{-6} moles par litre.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, tel que la concentration de ladite substance en solution est comprise dans une fourchette inférieure à 10^{-6} moles par litre et supérieure à 10^{-16} moles par litre.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, tel que ladite substance est en solution dans un solvant contenant au moins 5% d'eau.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, tel que ladite substance est en solution dans un solvant contenant au moins 2% d'alcool,

(de sorte que la solution reste active pendant une plus longue période).

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ledit procédé comprenant l'étape de soumettre ladite substance en solution à un champ d'excitation mécanique pendant au moins 15 secondes.

5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 comprenant en outre l'étape de contrôler l'état actif de ladite substance en solution en mettant en oeuvre un protocole expérimental identique ou semblable à celui que l'on mettrait en oeuvre pour rendre compte de la présence de ladite substance déterminée dans un milieu qui la contiendrait.

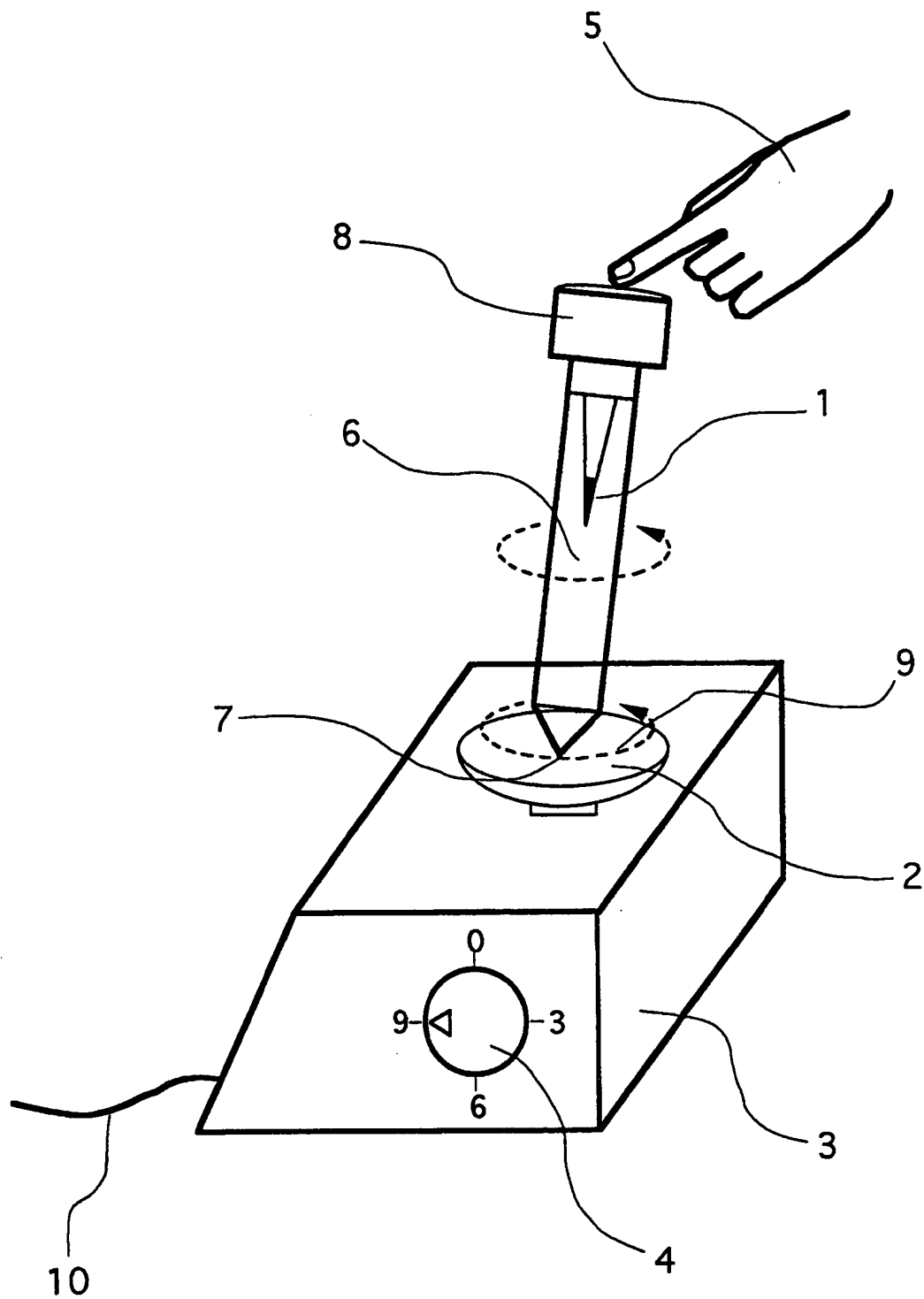
10 9. Procédé selon la revendication 8 tel que pour contrôler l'état actif de ladite substance en solution on vérifie qu'une injection de celle-ci provoque des réactions cutanées

15 10. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 à la détection d'une substance déterminée diluée en très faible concentration.

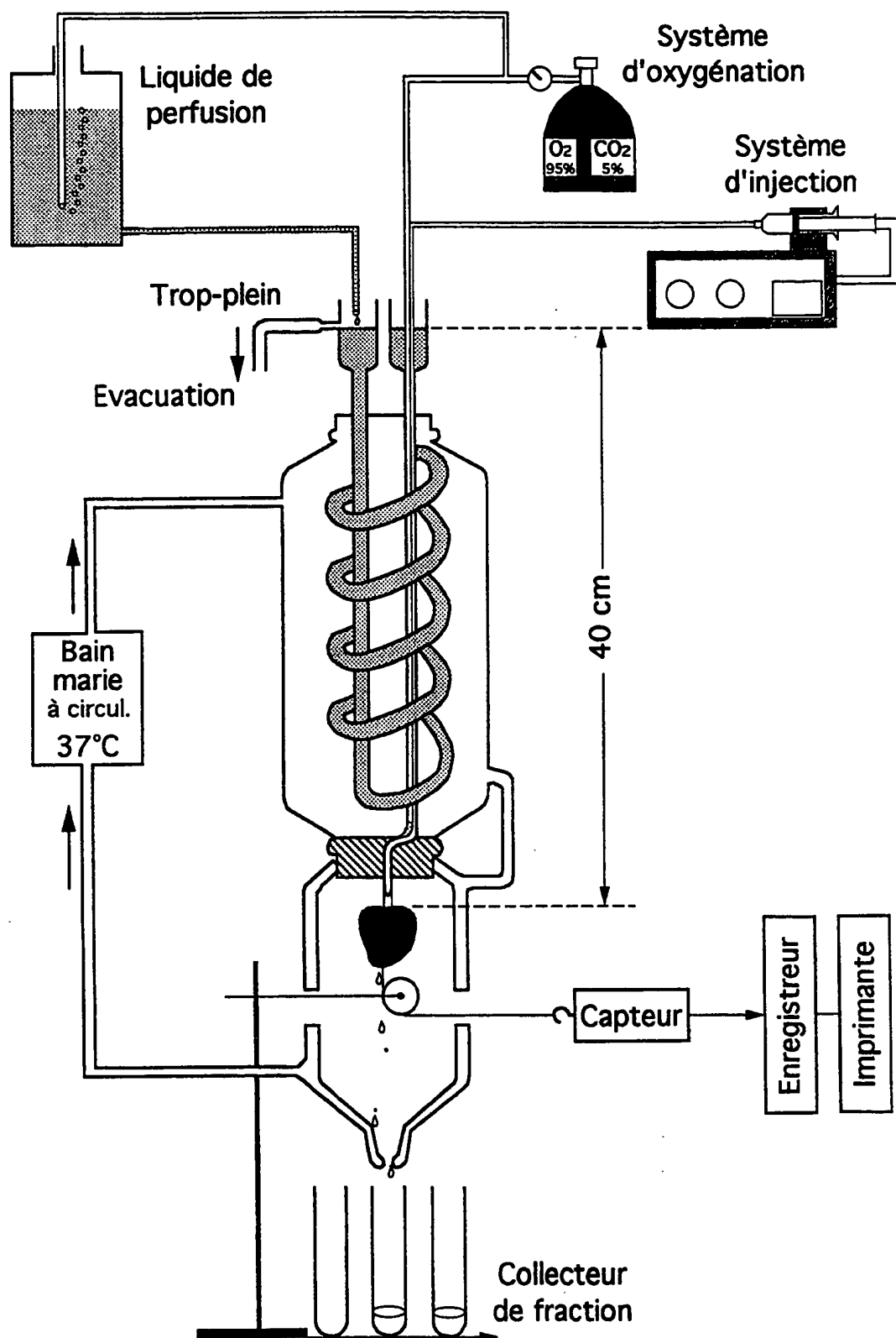
11. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 à la production de médicaments.

20 12. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 au contrôle de la production de produits à très faible concentration, notamment des produits homéopathiques.

1/3

Fig. 1

2/3

Fig. 2

3/3

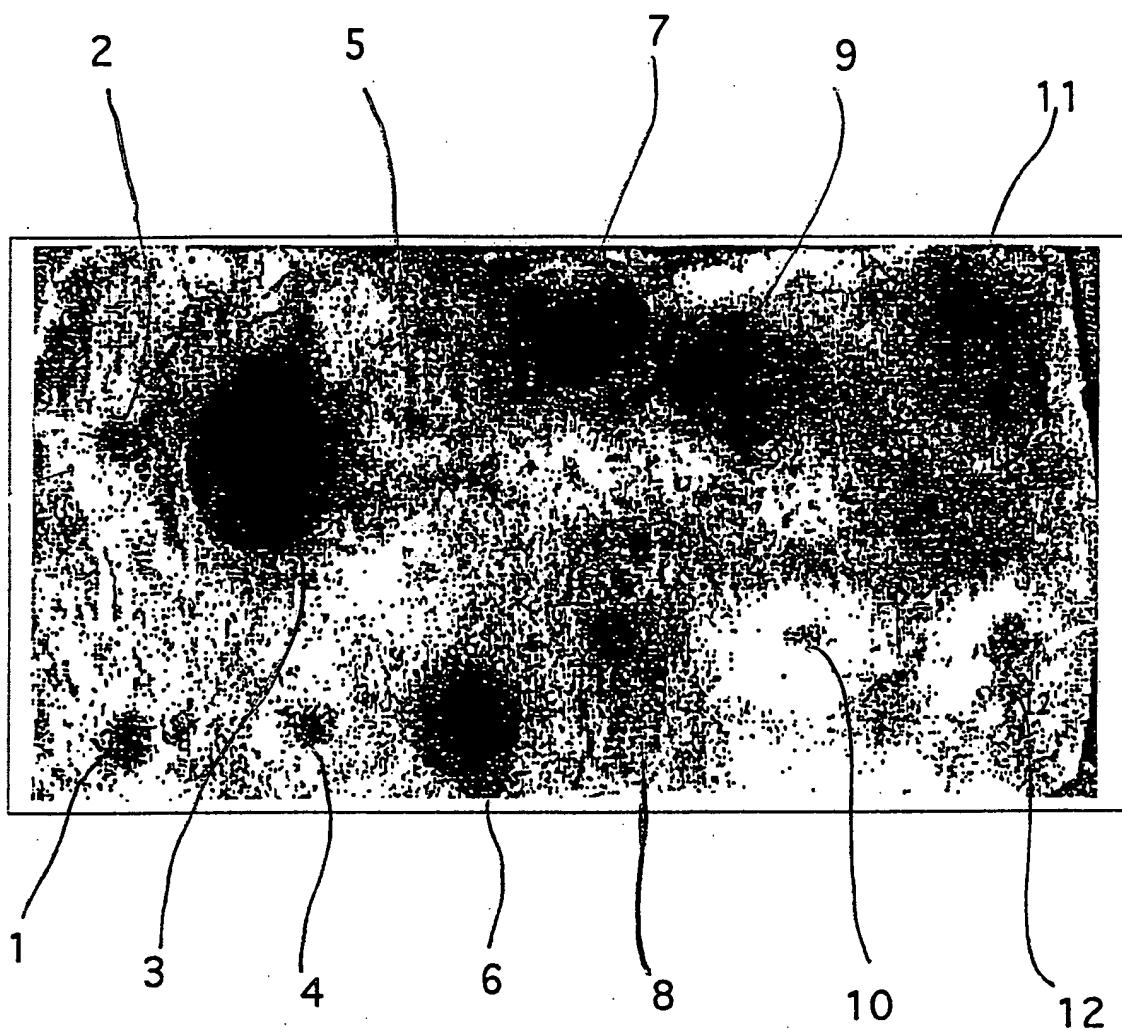


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01355 A (SACCHETTI ANTONIO) 16 January 1997 (1997-01-16) page 1, line 6 - line 11; claims page 2, line 7 - line 16 ----	1-12
X	FR 2 634 381 A (MOREZ JEAN BERNARD) 26 January 1990 (1990-01-26) claims ----	1-12
X	NEGTIEN G. ET AL.: "Galenica 16. MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES." 1986, GALENICA., PARIS, FRANCE XP002098331 13176 page 90, paragraphs 2-1.3.3 ----- -/--	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 1999

Date of mailing of the international search report

03/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00908

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 10, 10 March 1997 (1997-03-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 126813, CRISTEA, AURELLA ET AL: "Effects of low and high dilutions of Belladonna on the isolated rat duodenum. III. Therapeutic effects in concordance with homeopathic and similar principles" XP002109671 abstract & FARMACIA (BUCHAREST) (1996), 44(5-6), 3-6 CODEN: FRMBAZ;ISSN: 0014-8237, ----	1-12
X	"50 ANNEES DE RECHERCHE EXPERIMENTALE" HTTP://WWW.ENTRETIENS-INTERNATIONAUX.MC/RE CHERCHE-HOMEO.HTML, XP002098330	1-12
Y	page 4, line 18 - line 26 page 8, line 3 ----	1-12
Y	US 5 558 437 A (RODE DONALD W) 24 September 1996 (1996-09-24) claims ----	1-12
Y	US 3 850 580 A (MOORE D ET AL) 26 November 1974 (1974-11-26) claims -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9701355 A	16-01-1997	IT RM950433 A AU 6240696 A	27-12-1996 30-01-1997
FR 2634381 A	26-01-1990	NONE	
US 5558437 A	24-09-1996	NONE	
US 3850580 A	26-11-1974	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K41/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 01355 A (SACCHETTI ANTONIO) 16 janvier 1997 (1997-01-16) page 1, ligne 6 - ligne 11; revendications page 2, ligne 7 - ligne 16 ---	1-12
X	FR 2 634 381 A (MOREZ JEAN BERNARD) 26 janvier 1990 (1990-01-26) revendications ---	1-12
X	NEGTIEN G. ET AL.: "Galenica 16. MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES." 1986, GALENICA., PARIS, FRANCE XP002098331 13176 page 90, alinéas 2-1.3.3 ---	1-12
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 juillet 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Berte, M

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 10, 10 mars 1997 (1997-03-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 126813, CRISTEA, AURELLA ET AL: "Effects of low and high dilutions of Belladonna on the isolated rat duodenum. III. Therapeutic effects in concordance with homeopathic and similar principles" XP002109671 abrégé & FARMACIA (BUCHAREST) (1996), 44(5-6), 3-6 CODEN: FRMBAZ; ISSN: 0014-8237, ----	1-12
X	"50 ANNEES DE RECHERCHE EXPERIMENTALE" HTTP://WWW.ENTRETIENS-INTERNATIONAUX.MC/RE CHERCHE-HOMEO.HTML, XP002098330	1-12
Y	page 4, ligne 18 - ligne 26 page 8, ligne 3 ----	1-12
Y	US 5 558 437 A (RODE DONALD W) 24 septembre 1996 (1996-09-24) revendications ----	1-12
Y	US 3 850 580 A (MOORE D ET AL) 26 novembre 1974 (1974-11-26) revendications -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs . . . membres de familles de brevets

Den . . . Internationale No

PCT/FR 99/00908

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9701355 A	16-01-1997	IT RM950433 A AU 6240696 A	27-12-1996 30-01-1997
FR 2634381 A	26-01-1990	AUCUN	
US 5558437 A	24-09-1996	AUCUN	
US 3850580 A	26-11-1974	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.